Die Wirkung von Cadmiumchlorid auf das extraembryonale Gefäßsystem des Hühnerembryos zwischen dem dritten und achten Bebrütungstag

Ludger Baumann

Dsibui. Düsse:dorf
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0057

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr.med. H.-W. Schlipköter

Abteilung für experimentelle Pathologie

Leiter: Professor Dr.med. W. Hilscher

Die Wirkung von Cadmiumchlorid auf das extraembryonale Gefäßsystem des Hühnerembryos zwischen dem dritten und achten Bebrütungstag

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ludger Baumann

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof.Dr.med. A. Hopf

Referent:
gez.: Prof.Dr.med. W. Hilscher

Korreferent:
gez.: Priv.-Doz.Dr.med. H. Wiegand

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis Seite

I. Einleitung 1

A. Geschichtliches 1
B. Cadmium in unserer Umwelt 1
C. Die Wirkung von Cadmium auf den Menschen 3
D. Zur Teratogenität von Cadmium 5

II. Material und Methodik 6

III. Ergebnisse 8

A. Anzahl der abgestorbenen Embryonen/30 Eier pro Öffnungstermin 8
B. Alterationen des Dottersackgefäßsystems 8

IV. Diskussion 11

A. Die Entwicklung des extraembryonalen Gefäßsystems 11
B. Bewertung der Ergebnisse 13

V. Zusammenfassung 17

VI. Literaturverzeichnis 18

I . Einleitung

A . Geschichtliches

Das Hühnerei als bevorzugtes Untersuchungs- und Demonstrationsobjekt hat eine mehr als zweitausendjährige Geschichte .
Aristoteles sah in dem embryonalen Herzen den sprichwörtlich "springenden Punkt" (Büchmann, 1966) . Der große Physiologe Harvey beschrieb als erster in seinen "Exercitationes de Generatione Animalium" 1651 im Sinne eines neuzeitlichen Wissenschaftsverständnisses die Kreislauforgane des Hühnerembryos .Malpighi setzte die embryologischen Forschungen fort, indem er systematisch die verschiedenen Stadien der Entwicklung des Keimlings untersuchte (Sigerist, 1965). Die Zahl der Wissenschaftler, die danach den Hühnerkeimling zu ihrem Forschungsgebiet machten, ist unübersehbar. Die Gründe für den verbreiteten Gebrauch von Hühnerembryonen in der Austestung von Giften liegen in der einfachen und billigen Beschaffung der Eier und in dem direktem Zugang zu allen Embryonalstadien nach Eröffnung der Schale.
Das Schwermetall Cadmium wurde 1818 als Element entdeckt. Sein Name ist jedoch schon seit dem Altertum bekannt und stand für Zink (Römp, 1958).
Bei der Verhüttung von Zinkerzen fällt Cadmium noch heute als Nebenprodukt an. Seine giftige Wirkung wurde erstmals von Marme 1867 beschrieben. Im Jahre 1919 bestimmten Alsberg und Schwarze die letale Dosis für den Menschen mit 326 mg/Ganzkörpergewicht (Alsberg und Schwarze, 1919). Heute ist bekannt, daß Cadmium selbst in geringsten Mengen für den Lebensprozeß weder notwendig noch förderlich ist (Friberg, 1971).

B. Cadmium in unserer Umwelt

In der industriellen Produktionstechnik erfreut sich das Schwermetall Cadmium (Atomgewicht 112,40 , Dichte 8,65) wegen seiner besonderen physikalischen Eigenschaften wachsender Beliebtheit. Diese liegen unter anderem in seinem niedrigem Schmelzpunkt von 231 C und seinem niedrigem Siedepunkt von 767 C. So enthalten Schweißdrähte, aufgedampfte korrosionsbeständige Überzüge von Eisenwaren und Pigmente der Farbenproduktion erhebliche Mengen metallischen Cadmiums oder seiner Salze $CdCl_2$ und CdO_2 (Hoschek, 1974). Andere

Anwendungsgebiete sind die Herstellung von Stabilisatoren, Cadmium-Nickel-Batterien und Legierungen (Umweltbundesamt, 1977). Die Weltjahresproduktion von Cadmium zeigt eine ständig ansteigende Tendenz. Während 1910 nur insgesamt 30 Tonnen erzeugt wurden, waren es 1970 bereits 18000 Tonnen. Hiervon wurden in der Bundesrepubik Deutschland nur 356 Tonnen produziert, jedoch 1370 Tonnen verbraucht, von denen die Farbpigmentherstellung, insbesondere die Farbe Orange, mit circa 80% den größten Anteil hatte (Teworte, 1973). Im narturbelassenen Erdboden ist Cadmium nur in minimalen Spuren nachweisbar (circa 0,01 g/t) (Gmelin, 1959). Es wird aber von manchen Pflanzen begierig aufgenommen und findet sich daher zum Beispiel auch in Tabackblättern und infolgedessen auch in beträchtlichen Mengen im Zigarettenrauch (Oelschläger und Bestenlehner, 1974). Als ständiger Begleiter von Zinkblende, Zinkerzen und Bleierzen, die im Durchschnitt 0,2 % Cadmium enthalten, gerät es bei der Verhüttung dieser Metalle als Abfallstoff in die Umwelt (Hoschek, 1974). Die geschätzte Emission aus Herstellung und Verarbeitung von Cadmium und aus dem Anfall als unerwünschter Abfallstoff betrug 1977 in der Bundesrepublick Deutschland circa 84 Tonnen (Umweltbundesamt, 1977). Die andauernde Kontamination der Umwelt mit Cadmium schlägt sich in einer zunehmenden Anreicherung dieses Metalls in Luft, Wasser und Erdboden nieder. Zwar liegt der Normalgehalt in der Luft generell unter 0,001 ug/m ; jedoch in Großstädten oder in der Umgebung Cadmium-emittierender Industrien können Kozentrationen bis zu 0,05 ug/m gemessen werden. Der Cadmiumgehalt in Quell- und Trinkwasser liegt im allgemeinen unter 1 ug/l, höhere Werte treten jedoch dort auf, wo Abfallprodukte Cadmium-verarbeitender Betriebe in das Wasser gelangen oder wenn galvanisierte Rohre für das Trinkwasserversorgungsnetz verwendet werden. Im Boden liegt die Cadmiumkonzentration meist unter 0,1 ug/g. Dieser Gehalt kann duch Staubniederschläge, Bewässerung mit cadmium-verunreinigtem Wasser oder die Verwendung von Düngern erhöht werden. Beträchtliche Erhöhungen wurden beim Einsatz von Klärschlamm als Düngemittel beobachtet (Piskator, 1973).
Die Gesamtbelastung des Menschen gliedert Ohnesorge prozentual folgendermaßen auf: Nahrungsmittel 60 - 70 %, Trinkwasser 1 - 10 %, Getränke 10 - 20 %, Luft unter 1 % und Tabakrauch 1 - 10 %. Hieraus wird ersichtlich, daß je nach Affinität der Pflanzen beziehungsweise tierischen Gewebe zu Cadmium die Anreicherung von Cadmium in der Nahrungskette und nach Verzehr der Nahrungsmittel durch den Menschen die enterale Resorption Hauptaufnahmequelle für Cadmium ist (Ohnesorge, 1973). So konnte in Belastungsgebieten ein Cadmium-

gehalt der Kuhmilch von 0,025 mg/kg, ein Cadmiumgehalt in tierischem Muskelfleisch von 0,075 mg/kg und in Rindernieren von 4,1 mg/kg gemessen werden (Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales, NRW, 1975).
In gleicher Weise reichert sich Cadmium in den Geweben des Menschen bei einer wohl heute täglichen Aufnahme von circa 100 - 500 ug beziehungsweise einer endgültigen Resorption von 4 - 35 mg an (Ohnesorge, 1973). Dabei sind die Hauptspeicherorgane des Menschen die Niere mit mit etwa 10 - 34 % und die Leber mit etwa 11 - 20 % des Gesamtkörpergehaltes. In Deutschland konnten in menschlichen Nieren Konzentrationen von 3,5 - 12 ppm Feuchtgewicht gemessen werden. In der Leber beträgt dieser Wert etwa 0,4 - 3,9 ppm (Friberg, 1957). Blut hingegen enhält mit 10 ppb nur sehr geringe Cadmiummengen (Ohnesorge, 1973).

C. Die Wirkung von Cadmium auf den Menschen

Im Laufe der letzten 30 Jahre sind zahlreiche Zusammenhänge zwischen Cadmium und Erkrankungen verschiedener Organe oder Veränderungen biochemischer Abläufe aufgestellt worden, ohne daß bisher eine letztendlich gültige Klärung des Angriffpunktes dieses Schwermetalls gefunden worden wäre. Funktionelle und morphologische Veränderungen der Niere im Sinne einer tubuläre Nephropathie und glomerulären Amyloidose wurden von Friberg, Clarkson, Kawai, Axelsson und Nomiyama beschrieben (Friberg, 1950; Clarkson und Kench, 1956; Kawai, 1963; Nomiyama et al., 1972; Axelsson und Piskator, 1966). Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Kawai zeigten Schädigungen der Leberzelle und der Epithelzelle der Gallengänge (Kawai, 1963). Eine interstitielle Pneumonie und ein Lungenemphysem sind Folgen akuter oder chronischer Cadmiumintoxikationen (Friberg, 1950; Volbjeva, 1957).
Grundlage der 1955 von Kohno beschriebenen Itai-itai-Krankheit im japanischen Verwaltungsbezirk Toyama ist eine Osteomalazie, die die Anwohner des Jinzuflusses nach jahrelangem Verzehr von Reis befiel, der unter einer Bewässerung mit extrem hohen Cadmiumkonzentrationen wuchs (Kohno, 1955). Eine milde hypochrome Anämie, bedingt durch die zunehmende Zerstörung von Erythrozyten, die zunehmende Ausscheidung von Eisen im Urin und ungenügende Absorption von Eisen im Intestinaltrakt fanden sich bei Hüttenarbeitern mit chronischen Cadmiumvergiftungen (Friberg, 1950; Axelsson und Piscator, 1966; Berlin und Friberg, 1960).

Den Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Cadmiumbelastung der Umwelt, beziehungsweise die experimentelle Erzeugung einer Hypertonie bei Tieren, ist noch umstritten (Carroll, 1966; Schroeder und Vinton, 1962). Hodennekrosen konnten schon bei Zuführung relativ niedriger Cadmiumdosen tierexperimentell nachgewiesen werden (Parizek und Zahor, 1956). Diese betrafen hauptsächlich das Samenepithel, während die Leydig`schen Zwischenzellen regenerierten (Allanson und Deanesley, 1962). Wie auch die hämorrhagischen Läsionen der Ovarien nach subkutaner Injektion von $CdCl_2$ bei Ratten, führt man diese Effekte auf Gefäßschäden in den Gonaden zurück (Kar et al., 1959; Parizek et al., 1968). Biochemische Forschungen konnten verschiedenste durch Cadmium bedingte Störungen aufdecken. So beschrieb Webb in einer Übersicht anormale Proteine im Urin, in den Nieren, der Leber und im Serum (Webb, 1972). Schon Friberg konnte 1948 nachweisen , daß eine erhöhte Cadmiumbelastung zur Ausscheidung niedermolekularer albuminähnlicher Eiweiße im Urin führt. Diese sollen nach Vigliani (1969) aus leichten Ketten der Immunglobuline bestehen und auch für die Nierenamyloidose verantwortlich sein.

In den Speicherorganen sind die Cadmiumionen an sogenanntes Metallthionin gebunden. Hierbei scheint es sich um eine de-novo-Synthese eines normalerweise nicht vorhandenen speziellen Proteins zu handeln (Ohnesorge, 1973). Im Kohlenhydratstoffwechsel zeigen Ratten bei einer Belastung mit Cadmium eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung (Sporn et al., 1970) Es lag nahe, für viele Cadmiumwirkungen seine Interferenz mit Enzymen oder deren Substrate verantwortlich zu machen. Cook und Lee (1965) sahen in einer Hemmung der Angiotensinase eine Bedeutung für den cadmiuminduzierten Bluthochdruck. Auf eine Schädigung mischfunktioneller Oxidasen weist ein Befund über die Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit durch Cadmium hin (Hadley und Miya, 1972). Andere Untersuchungen zeigen eine Hemmung der Lipoamiddehydrogenase, der Xantindehydrogenase und der Deltaaminolaevulinsäuresynthetase auf (Kench und Gubb, 1970).

Von großer Bedeutung sind nicht zuletzt bei der allgemeinen Zunahme der malignen Geschwülste auch Fragen nach der Karzinogenität von Cadmium. Es wird als eines der potentesten metallischen Karzinogene eingeschätzt. Im Tierversuch konnten Fibrosarkome nach subkutaner, intramuskulärer und subperiostaler Injektion von Cadmium erzeugt werden. Nach parenteraler Gabe wurden Leydigzelltumoren des Hodens verursacht (Gunn et al.,1967). Beim Menschen vermutet man einen Zusammenhang zwischen Bronchialkarzinom und Cadmium, das sich im Zigarettenrauch befindet (Morgan, 1970; Grafschaft, 1982).

D. Zur Teratogenität von Cadmium

Daß Cadmium teratogen ist, konnte bisher nur im Tierversuch gezeigt werden. 10 ppm $CdCl_2$ im Trinkwasser von trächtigen Mäusen ließen in der zweiten Generation alle Embryonen absterben. Eine Abknickung des Schwanzes erschien bei 16 % der ersten Generation (Schroeder und Mitchener, 1971). Bei Goldhamsterjungen konnten schon bei intravenöser Verabreichung von 2 ppm Cadmiumsulfat an die Muttertiere Lippenspalten, Gaumenspalten, Mikrophthalmie und Malformation im Knorpel- und Knochenbau gesehen werden (Mulvihill et al., 1970). Ferm wieß nach, daß Cadmium bei Goldhamstern die Plazentaschranke passiert (Ferm, 1969). Plazentaschäden waren nach Parizek der hauptsächliche Grund für das von ihm beobachtete Absterben von Rattenfeten nach Cadmiumgabe (Parizek, 1964). In einer umfassenden Arbeit über die Schwermetalltoxizität auf den Hühnerembryo untersuchten Birge und Roberts 1976 die Schlüpfrate der Keimlinge nach Injektion von Selenium, Arsen, Cadmium, Blei, Quecksilber und Zink in den Dottersack des Eies in ansteigenden Konzentrationen von 0,001 bis 50 ppm. Pro Gruppe verwendeten sie 200 Eier. Nach $CdCl_2$-Gabe schlüpften bei 0,001 ppm Cd++ 66 %, bei 0,01 ppm Cd++ 55 %, bei 0,1 ppm $CdCl_2$ 41 %, bei 1 ppm Cd++ nur 8 % der Hühnchen und ab 5 ppm Cd++ keines mehr. Ab Konzentrationen von 0,1 ppm Cd++ zeigten die geschlüpften Hühnchen in zunehmendem Maße Mißbildungen (Tabelle 1). Die Gründe für die hohe Absterberate schon bei derart geringen Cadmiumkonzentrationen untersuchte Liu 1980 in histologischen, autoradiographischen und histochemischen Studien. Bei dem direkten Auftropfen von Cadmiumchloridlösung auf die Keimscheibe fand er neben grobmorphologischen Veränderungen des Embryos histologische Schäden in Corda dorsalis, Augen, Pankreas, Leber und Mesonephros. Bei Injektion von 0,1 ppm, 0,5 ppm, und 1,0 ppm $CdCl_2$ in die Luftkammer des Eies konnte er keine histologischen Defekte nachweisen, aber die Enzymaktivitäten sauerer Phosphatase und Laktatdehydrogenase stiegen in Mesonephros an und fielen in der Leber der cadmiumbehandelten Embryonen ab. Bei diesen Untersuchungen wies Liu auch nach, daß Cadmium die embryonale Proliferationsaktivität von Leber und Mesonephros senkt (Liu, 1980).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, weitere Befunde über cadmiumbedingte Schäden des Hühnerkeimlings zu erheben. Insbesondere sollte versucht werden, die Ursache für das frühe Absterben der Keimlinge zu finden.

II. Material und Methodik

Versuchsdurchführung

750 Valo-Eier der White Leghorn Henne (Lohmann Tierzucht GmbH, Cuxhaven) wurden in fünf Gruppen zu je 150 Eiern zusammengefaßt. Die Eier der ersten Gruppe blieben unbehandelt (Unbehandeltengruppe), die Eier der zweiten Gruppe erhielten reines Aqua bidest (Kontrollgruppe), die Eier der drei anderen Gruppen 0,1 ppm, 1,0 ppm und 10,0 ppm $CdCl_2$. Nach drei, vier, fünf, sechs und acht Bebrütungstagen wurden von jeder Gruppe jeweils 30 Eier geöffnet.

Im einzelnen waren zur Versuchsdurchführung folgende Schritte erforderlich:

Durch Verdünnungsreihen mit sterilem Aqua bidest pro injectione wurde aus wasserfreiem $CdCl_2$-Salz (Firma Merck CdCl pro Analyse) Lösungen der Konzentrationen 1,8 mg $CdCl_2$/0,01 ml, 18 mg CdCl /0,01 ml und 180 mg $CdCl_2$/0,01 ml hergestellt. Bezogen auf ein durchschnittliches Dottergewicht von 18 Gramm entsprechen diese Lösungen nach Injektion von 0,01 ml Konzentrationen von 0,1 ppm, 1,0 ppm und 10,0 ppm $CdCl_2$ pro Dotter. Die Ionenkonzentration beträgt bei 0,1 ppm $CdCl_2$ 0,06132 ppm Cd++, bei 1,0 ppm $CdCl_2$ 0,6132 ppm Cd++ und bei 10,0 ppm $CdCl_2$ 6,132 ppm Cd++. Für die Kontrollgruppe stand reines Aqua bidest als "Kontrollösung" zur Verfügung. Einige Stunden vor der Beimpfung wurden die Eier numeriert, auf dem stumpfen Ende mit einem aufgezeichneten Achsenkreuz versehen und horizontal gelagert. Zur Beimpfung kann die Lage der Keimscheibe, wenn das Ei längere Zeit hindurch nicht gedreht worden ist, als bekannt vorausgesetzt werden. Denn der Dotter im Ei dreht sich immer langsam so, daß die auf ihm liegende Keimscheibe oben, am höchsten Punkt des Eiinnern, unter der Schale liegt. Eine Durchleuchtung des Eies , um die Lage des Keimlings zu eruieren, erübrigt sich so. Nach kurzem Ansägen des stumpfen Eiendes und Desinfektion der Schale mit 70%igem Alkohol wurde eine sterile 34 mm lange und 0,4 mm dicke Kanüle mit ihrer Spitze in die Mitte des Dotters geführt. Dieses von Birge und Just (1974) angegebene Verfahren ermöglicht eine Injektion ohne Schädigung des Eiinnern. Mit einer Hamilton-Spritze und vorgeschaltetem Millipore-Filter konnten exakt 0,01 ml $CdCl_2$-Lösung oder "Kontrollösung" steril in das Ei appliziert werden (Abbildung 1). An den Eiern der Unbehandeltengruppe erfolgte keinerlei Manipulation.

Die Einstichstelle der beimpften Eier wurde mit Hansaplast-Pflaster abgedeckt. Nach der Beimpfung und vor der Bebrütung wurden sämtliche Eier 24 Stunden lang ruhiggestellt. Die Bebrütungsdauer betrug drei, vier, fünf, sechs und acht Tage bei 38 C, einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 % und zweimaliger täglicher Rotation der Eier (Freeman und Vince, 1974). Nach Ende der Bebrütung wurde zur Öffnung der Eier ein circa 1,5 cm x 1,5 cm großes Stück Schale in der Mitte des oberen Eibereiches herausgesägt und mit der Pinzette vorsichtig von der unbeschädigten Schalenmembran abgehoben. Vorher war das Ei um circa 45 Grad gedreht worden, damit das Fenster einen Einblick auf den extraembryonalen Dottergefäßkranz gewährte, nicht aber auf den Embryo. Um die beiden Schalenmembranen ohne Beschädigung des Keimlings entfernen zu können, wurden diese durchstochen und mit Locke-Lösung überschichtet. Nach Punktion des Eies in der Mitte seines unteren Bereiches und Aspiration von circa 2 ml Eiweiß sank der Dotter ab und löste sich hierbei von den Membranen. Diese konnten jetzt entfernt werden, ohne daß es zu einer Verletzung von Eistrukturen kam. Mittels eines Auflichtpräpariermikroskopes (Firma Zeiss) mit angebauter Kamera (Firma Leitz) und einer Kaltlichtquelle wurde der extraembryonale Dotterkreislauf bei 30- bis 300-facher Vergrößerung von allen Eiern beurteilt und zur Dokumentation mit einem Agfa 50 L-Farbfilm photographiert.

III. Ergebnisse

Nach Öffnung der Schale zeigten sich schon im makroskopischen wie auch im mikroskopischen Aspekt des extraembryonalen Dottergefäßsystems häufig sehr deutliche Veränderungen gegenüber der Norm. Die Erscheinungsbilder von toten und noch lebenden Keimlingen ähnelten einander sehr oft. Als sichere Kriterien für einen lebenden Embryo erwiesen sich eine vorhandene Blutzirkulation im Dotterkreislauf sowie ein schlagendes Keimlingsherz.

A. Anzahl der abgestorbenen Embryonen/30 Eier pro Öffnungstermin

Die Anzahl der toten Keimlinge war bei der Unbehandeltengruppe und bei der Kontrollgruppe nahezu gleich. Sie stieg zwischen dem dritten und dem achten Bebrütungstag geringfügig an, überschritt aber niemals Werte von 5 toten Embryonen/30 Eier. In der 0,1 ppm-Gruppe waren am dritten Bebrütungstag 1 Embryo, am vierten Tag 4, am fünften Tag 3, am sechsten Tag 7 und am achten Tag 4 Embryonen tot. In der 1,0 ppm-Gruppe war die Wirkung der Noxe deutlicher. Hier war am dritten Tag kein Keimling tot, am vierten Tag waren 3 Embryonen tot, am fünften Tag 6, am sechsten Tag 10 und am achten Tag 12. In der 10,0 ppm-Gruppe waren am dritten Tag 2, am vierten Tag 9, am fünften Tag 7, am sechsten Tag 28 und am achten Tag 27 Keimlinge abgestorben. Zwischen dem fünften und sechsten Bebrütungstag ist ein deutlicher Anstieg in der Absterberate festzustellen: sie ist sowohl von der verabfolgten Cadmiumkonzentration als auch von der Bebrütungsdauer abhängig (Tabelle 2; Abbildungen 2 und 3).

B. Alterationen des Dottergefäßsystems

Folgende Veränderungsmuster des extraembryonalen Dottergefäßkranzes wurden registriert und zu 4 Alterationstypen zusammengefaßt. Gekennzeichnet sind:

Alterationstyp I durch eine Rarifizierung der Gefäße der terminalen Strombahn bzw. des microvasculären Systems: Pro Flächeneinheit sind weniger kleine und kleinste Gefäße sichtbar als im normalen Gefäßnetz (die Abbildungen 4 und 5 zeigen ein "normales" Gefäßnetz, die Abbildungen 6 und 7 den Alterationstyp I),

Alterationstyp II durch embryonalwärts vom Sinus terminalis-Bereich gelegene wabenförmige Gefäßnetze: Die normalerweise stattfindende Verästelung der Gefäße ist ausgeblieben; statt dessen hat sich ein engmaschiges, dichtes Netz von verbreiterten und plumpen Gefäßen ausgebildet (Abbildungen 8 und 9).

Alterationstyp III durch Blutungen: Zwischen Ektoderm und Endoderm werden längs der Gefäße Blutaustritte sichtbar (Abbildungen 10 und 11).

Alterationstyp IV durch außerhalb des Sinus terminalis-Bereiches gelegene wabenförmige Gefäßnetze: Außerhalb des Sinus terminalis sind dem Alterationstyp II entsprechende Gefäßveränderungen erkennbar, die nur selten funktionierende Verbindungen zum bestehenden Gefäßnetz zu besitzen scheinen (Abbildungen 12 und 13).

Bei den Alterationstypen II, III und IV herrscht in den betroffenen Anteilen des microvasculären Systems eine Stase. Die beschriebenen Alteratiostypen gehen oft ineinander über oder kommen zusammen vor. Die Zahl der Embryonen, deren Dottergefäßsystem eine der aufgeführten Veränderungen zeigen, ist in der Unbehandeltengruppe und Kontrollgruppe sehr klein: Es finden sich meistens nicht mehr als 1 oder 2 geschädigte Eier/30 Stück. In der 0,1 ppm-Gruppe zeigten am 3. Bebrütungstag 5 von 30 Eiern, am vierten Tag 7, am fünften Tag 9, am sechsten Tag 6 und am achten Tag 7 von 30 Eiern Veränderungen.
In der 1,0 ppm-Gruppe wurden am dritten Tag 8, am vierten Tag 7, am fünften Tag 10, am sechsten Tag 15 und am achten Bebrütungstag 12 Gefäßalterationen bei jeweils 30 Eiern gezählt.
In der 10,0 ppm-Gruppe traten am 3. Bebrütungstag bei 12, am vierten Tag bei 12, am fünften Tag bei 18, am sechsten Tag bei 1 und am achten Tag bei 3 Eiern Abweichungen von der Norm auf.
Die Anzahl der abgestorbenen Keimlinge der 1,0 ppm-Gruppe am achten Bebrütungstag und der 10,0 ppm-Gruppe am sechsten Tag war so groß und die regressiven Veränderungen derart fortgeschritten, daß nur wenige Embryonen beurteilt werden konnten. In der Relation zu den lebenden Keimlingen ergab sich hier aber trotz niedriger absoluter Zahlen die höchste Rate an Alterationen des extraembryonalen Kreislaufes.
Abschließend kann zusammengefaßt werden, daß Alterationen des Dottergefäßkranzes mit steigenden Cadmiumkonzentrationen und zunehmendem Alter der Embryonen häufiger auftreten (Abbildungen 2 und 3; Tabelle 2).

Unterschiede zwischen der Unbehandeltengruppe und der Kontrollgruppe einerseits sowie der mit Cadmium behandelten Gruppen andererseits betreffen jedoch nicht nur die Absterberate und die Alterationsrate des Dottergefäßsystems, sondern auch die Verteilung der Alterationstypen. Die Aufgliederung der verschiedenen Alterationstypen auf die einzelnen Versuchsgruppen ergibt so weitere Aufschlüsse (Tabelle 3; Abbildung 14):

Während in den mit $CdCl_2$ behandelten Gruppen alle 4 Alterationstypen beobachtet werden können, fehlen in der Unbehandeltengruppe und der Kontrollgruppe die Alterationstypen I und III, d.h.: Rarifizierung des Gefäßsystems und Blutungen.

Obwohl die Alterationstypen I und III nur bei den drei Cadmiumgruppen und nicht bei der Unbehandelten- und Kontrollgruppe vorkommen, überwiegen sie doch - bezieht man sie auf die Gesamtzahl von 750 untersuchten Eiern - mit 51 bzw. 52 beobachteten Fällen gegenüber den Alterationstypen II und IV mit nur 40 bzw. 37 Fällen.

IV. Diskussion

A. Die Entwicklung des extraembryonalen Gefäßsystems

Zum Verständnis der Wirkung von Cadmium auf den Dotterkreislauf des Hühnerkeimlings ist die Kenntnis der Entwicklung, die diese Anlage in der Embryonalzeit durchläuft, erforderlich. Die Ausbildung des Dottergefäßsystem beginnt mit dem Erscheinen von "Blutinseln" in der Area opaca im 4-Somiten-Stadium des Keimlings etwa zwischen der 26. und 29. Stunde nach Bebrütungsanfang (Rugh, 1974). Die Area opaca ist eine dunkelgelbe Zone, welche die durchsichtige, weißlich schimmernde Keimscheibe, die Area pellucida umgibt; sie selbst wird ihrerseits vom Dotterfeld, der Area vitellina peripher begrenzt. Im Bereich der Area pellucida entwickelt sich der Embryo, aus der Area opaca gehen die extraembryonalen Keimlingsstrukturen hervor. Die Area vitellina stellt den außerhalb der Area opaca gelegenen Bereich dar, in welchem der Dotter nicht von den beiden Anlagen bedeckt wird (Abbildung 15). Die Entwicklung des eigentlichen Keimlings verläuft wie bei anderen Vertebraten über ein Morula-Stadium. Daran schließt sich ein aus zwei Keimblättern, dem Epiblasten und dem Hypoblasten bzw. primärem Ectoderm und Endoderm bestehendes Zwischenstadium an, aus dem ein aus secundärem Ectoderm, secundärem Endoderm und Mesoderm gebildeter Embryo hervorgeht. Das aus dem Epiblasten durch Einstülpung entstandene Mesoderm gliedert sich beiderseits in die Stammplatte und Seitenplatte auf, aus denen wiederum wichtige Organanlagen des Embryos hervorgehen. Die Area opaca stellt hingegen zunächst nur eine dünne zweischichtige Platte dar, die aus extraembryonalen Ectoderm und Endoderm besteht. Vom hinteren Ende des im Epiblasten gelegenen Primitivstreifens, mit dem die Gastrulation des Embryo, d.h. die Bildung des intraembryosnalen Mesoderms eingeleitet wird, wandern auch Zellen aus, die zu extraembryonalen Mesodermzellen bzw. Mesenchymzellen werden und sich zwischen das extraembryonale Ectoderm und Endoderm der Area opaca schieben (Pflugfelder, 1970). Der eine Teil der Mesenchymzellen bildet das in der Fortsetzung der Splanchnopleura und Somatopleura der Seitenplatte de Embryo gelegene viscerale und parietale Blatt des extraembryonalen Mesoderms bzw. Mesenchyms. Beide Blätter umgeben einen Spaltraum , der als extraembryonales Coelom bezeichnet wird. Diesen Spaltraum füllen später die Blutgefäße aus. Der andere Teil der Mesenchymzellen, der an der Entstehung des visceralen und parietalen Mesenchymblattes nicht beteiligt ist, formiert sich an vielen Stellen innerhalb des Coeloms zu dicht gepackte Zellgruppen,

aus denen in enger Nachbarschaft zum visceralen Blatt Blutinseln entstehen (Abbildung 16). Die peripher gelegenen Mesenchymzellen der Blutinseln bilden sich zu Endothelzellen der späteren extraembryonal gelegenen Blutgefäße um, die zentral gelegenen Mesenchymzellen lösen sich von den peripher gelegen Zellen, separieren sich voneinander und werden zu Blutzellen.
Am Ende des zweiten Bebrütungstages, im 13-Somiten-Stadium des Embryo, beginnt das Herz zu schlagen.
Zwischen dem zweiten und dritten Bebrütungstag nimmt es Kontakt zu den intraembryonalen Gefäßen auf, welche - wie die im Bereich der Area opaca entstehenden extraembryonalen Gefäße - durch Konfluenz ehemaliger Blutinseln gebildet werden. Ab dem Zeitpunkt des Erscheinens extraembryonaler Gefäße wird die Area opaca als Area vasculosa bezeichnet. Vom zentral gelegenen Abschnitt der Area vasculosa aus wachsen größere Gefäße auf den Embryo zu, überqueren den äußeren Rand der Area pellucida und gewinnen Verbindung mit den Gefäßen des Embryo. Am Ende des dritten Bebrütungstages ist ein funktionsfähiger Dotterkreislauf entstanden, in welchem das Blut in allen Abschnitten zirkuliert (Abbildung 17).
Im venösen System ist die Vena vitellina dextra und sinistra und die Vena vitellina anterior und posterior zu unterscheiden, die alle in den unpaaren Ductus venosus des Embryo einmünden. Im arteriellen System findet man die Arteria vitellina dextra und sinistra, die aus den beiden dorsalen Aorten entspringen. Diese stehen ihrerseits über die fünf Kiemenbogenarterien mit den beiden ventralen Aorten in Verbindung. Die letzteren nehmen ihren Ursprung aus dem frühembryonalen Ventrikel. Peripher münden die extraembryonalen Gefäßnetze in den Sinus terminalis, der die Grenze zwischen Area vasculosa und Area vitelina markiert.
Im Laufe der weiteren Entwicklung schiebt sich die Area vasculosa kontinuierlich immer weiter über den Dotter, auf Kosten einer sich stetig verkleinernden Area vitellina. Der Sinus terminalis gleitet so scheinbar peripherwärts. In Wirklichkeit jedoch vereinigen sich die stets aus konfluierten Blutinseln neu entstehenden äußersten Gefäße der Area vasculosa zu einema neuen Sinus terminalis, während gleichzeitig durch Umbau von bis dahin zirkulär orientierter Abschnitte des alten Sinus radiär zur Peripherie hin ausgerichtete Gefäße entstehen. Dieser Modus der ständigen Gefäßneubildung und die damit einhergehende Umwandlung des Sinus terminalis ist für das Verständnis der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Cadmium-bedingten Gefäßveränderungen und ihre Interpretation von großer Bedeutung.

Am fünften Bebrütungstag senken sich die Arterien des Dotterkreislaufes, die bisher neben den Venen verliefen, in Ausstülpungen des extraembryonalen Gewebes der Area vasculosa in die Dottersubstanz hinab. Zunächst werden sie nur teilweise von Dottermaterial überlappt. Dadurch bedingt verändert sich - allerdings nur scheinbar - das Kaliber der Arterien. Schließlich überdeckt die Dottersubstanz mit dem aufliegenden venösen Gefäßnetz die großen Arterien vollständig. Sichtbar bleiben nur die aus der Tiefe steil emporsteigenden kleinen Arterien, die sich an der Oberfläche aufteilen. Auf diese Weise bildet sich ein aus mehreren Lagen bestehendes Gefäßsystem, das in Form tiefer Rillen in den Dotter einschneidet. Dadurch wird die Oberfläche des extraembryonalen Gefäßsystems beträchtlich vergrößert.
Mit Ausbildung des Allantoissackes, dessen Gefäße den Gasaustausch ab dem zehnten Bebrütungstag übernehmen, und mit zunehmender Absorption der Dottersubstanz schrumpft der Dotter und wird kurz vor dem Schlüpfen des Hühnchens in die Abdominalhöhle aufgenommen, die sich hinter ihm verschließt (Balinski, 1975). Mit diesen regressiven Veränderungen einhergehend erfolgt die Rückbildung des Dottergefäßsystems.

B. Bewertung der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Versuche und Untersuchungen am Hühnerei ergeben haben, beeinträchtigen die in den Dotter injizierten Cadmiumionen das Dottergefäßsystem. Unter Berücksichtigung der Entwicklungsvorgänge bei der Ausbildung der Dottergefäße und der im Experiment beobachteten Veränderungen während des dritten bis achten Bebrütungstages können für das Entstehen eines jeden der 4 Alterationstypen mehr oder weniger wahrscheinliche Pathomechanismen diskutiert werden.

Blutungen, kennzeichnend für den Alterationstyp III, waren die am häufigsten beobachtete Veränderung. Von insgesamt 327 überlebenden, mit Cadmium behandelten Keimlingen konnten bei 52 Embryonen Hämorrhagien beobachtet werden. Daß es sich hierbei um eine einwandfrei Cadmium-bedingte Zirkulationsstörung handelte, wird dadurch deutlich, daß der Alterationstyp III in der Unbehandelten- und Kontrollgruppe nicht auftrat. Die kleineren und größeren Blutungen, die in der unmittelbaren Nachbarschaft arterieller Gefäße

lagen, sind Ausdruck einer Permeabilitätsstörung, die mit Austritt von roten und weißen Blutzellen einhergeht. Weil die Hämorrhagien vom Ectoderm überdeckt sind, lassen sie sich, wie unter dem Auflichtpräpariermikrsokop beobachtet werdem konnte, mit dem benutzten feinen Präparierbesteck nicht wegwischen oder wegdrücken, wie dies bei den Blutungen der Fall ist, die bei unvorsichtiger Öffnung der Schale durch Einriß der Dottermembran entstehen.

Alterationstyp I, die Rarifizierung, trat 51 mal bei den 327 Überlebenden und mit Cadmium behandelten Keimlingen auf. Auch die Rarifizierung ist Cadmium-bedingt, da sie, wie im Kapitel Ergebnisse erwähnt worden ist, nur im Dottergefäßkranz von Eiern gefunden wurde, die mit Cadmium behandelt worden waren, und nicht bei Keimlingen in der Unbehandelten- und der Kontrollgruppe. Als Ursache für die Entstehung des Alterationstyps I läßt sich sowohl eine lokale Entwicklungsstörung des Mesoderms bzw. des Mesenchyms diskutieren als auch eine lokale Ischämie. Als Angriffspunkt einer durch Cadmiumionen bedingten Entwicklungsstörung könnten die in die Area opaca eingewanderten Mesenchymzellen diskutiert werden, aus denen sich die Blutinseln und nachfolgend die Endothelschläuche differenzieren: Nach dieser Interpretation würden gefäßfreie Areale durch eine lokale Hemmung verursacht werden. Die Deutung des Alterationstyps I als Folge einer lokalen Ischämie geht davon aus, daß unter dem Auflichtmikroskop viele Gefäße, besonders die kleinen, nur durch die sich bewegende Blutsäule erkennbar sind. Leere Endothelschläuche täuschen dagegen gefäßfreie Areale vor. Thrombotische Verschlüsse von Gefäßen wurden indessen nicht beobachtet. Gegen eine Ischämie und für eine lokale Entwicklungsstörung am Gefäßsystem spricht, daß vergleichbare morphologische Bilder beim Kreislaufzusammenbruch absterbender Embryonen aus der Unbehandelten- und der Kontrollgruppe nicht erkennbar waren.

Alterationstyp II, gekennzeichnet durch embryonalwärts vom Sinus terminalis gelegene wabenförmige Gefäßnetze, und Alterationstyp IV, durch solche außerhalb des Sinus terminalis gelegene Gefäßnetze, wurden 34 bzw. 25 mal bei den 327 Überlebenden, mit Cadmium behandelten Keimlingen beobachtet. Jedoch fanden sich auch bei den insgesamt 278 Embryonen der Unbehandelten- und der Kontrollgruppe 6 Eier, die Alterationstyp II, und 12 Eier die Alterationstyp IV aufwiesen. Allerdings kamen diese Veränderungen mehr als doppelt so häufig in Cadmium-exponierten Eiern vor. Dies zeigt, daß Cadmium bei der Entstehung der Alterationstypen II und III zumindest förderlich ist.

Beiden Alterationstypen, II und IV, die morphologisch sehr ähnlich sind, könnte ein gleicher pathogenetischer Vorgang zugrunde liegen: Diskutiert werden kann die Vorstellung, daß die zunächst isoliert auftretenden Endothelschläuche nur mangelhaft in den entstehenden Dotterkreislauf integriert werden. Die Folge wäre die Entstehung von plumpen, wabenförmigen Gefäßnetzen, in denen es zur Stase kommt. Bei Alterationstyp II finden sich solche Gefäßkonglomerate im embryonalwärts vom Sinus terminalis gelegenen Bereich, bei Alterationstyp IV im außerhalb des Sinus gelegenen Areal. Nach dieser Vorstellung wäre nicht die Potenz der Mesenchymzellen gestört, Gefäße zu bilden - wie dies bei der Entstehung der als Alterationstyp I bezeichneten Rarifizierung der Gefäße diskutiert wurde -, sondern es läge ein fehlender Stimulus oder eine Inhibierung derselben vor, einen sinnvollen Zusammenschluß der einzelnen Gefäßabschnitte herbeizuführen.

Diskutiert werden sollte aber auch das Vorliegen einer Durchblutungsstörung, die durch eine vorausgegangene Permeabilitätsstörung verursacht wird. Es ist bekannt, daß sich in einem solchen Fall eine Viskositätsänderung des Blutes einstellt, die zu einer Prästase oder Stase führen kann. Wegen der Ähnlichkeit des Bildes, das Gefäßsprossen etwa zwei Tage nach Bebrütungsbeginn bieten, liegt jedoch der Schluß näher, daß Cadmium die Integration frisch entstandener Gefäße in das bereits bestehende Gefäßesystem hemmt. Dies gilt besonders für die außerhalb des Sinus terminalis gelegenen Gefäßglomerate. Es handelt sich hierbei um einen Bereich, in dem normalerweise keine Gefäße vorhanden sind. Ein Beweis für diese These kann aber letztlich nur durch Anfertigung und Untersuchung histologischer Schnitte erbracht werden.

Mit zunehmender Ausdehnung der Gefäßabschnitte, die von den durch Cadmium ausgelösten Schäden betroffen sind, nimmt die Gefahr zu, daß der Dotterkreislauf zusammenbricht und der Keimling abstirbt. So wurde mehrfach, besonders am vierten Bebrütungstag, ein regelrecht gestalteter Keimling mit schlagendem Herzen beobachtet, der von den weitgehend alterierten Abschnitten seines extraembryonalen Dottergefäßsystem ohne jedwede Blutzirkulation umgeben war. Dieser Zustand ist mit dem Leben des Keimlings sicherlich auf die Dauer nicht vereinbar. Der steile Anstieg der Absterberate zwischen dem fünften und sechsten Bebrütungstag muß darauf zurückgeführt werden, daß jetzt ein kritischer Zeitpunkt erreicht wird, an dem der vorher sehr stark geschädigte Dotterkreislauf zusammenbricht, und die Embryonen, die am fünften Bebrütungstag noch lebten, in den Eiern des sechsten Tages tot vorgefunden werden. Faßt man die Alterationsrate

der Gefäße und die Absterberate als Auswirkungen des gleichen toxischen Geschehens zusammen, so ergibt sich ein kontinuierlicher Anstieg toxisch geschädigter Embryonen, und zwar sowohl mit zunehmender Versuchsdauer bzw. Bebrütungszeit (Zeitfaktor), als auch mit steigender Cadmiumkonzentration (Konzentrationsfaktor). Zusätzlich können durch die statistsichen Auswertungen zwei weitere Aussagen gemacht werden: Je höher die Konzentration ist, desto deutlicher tritt der schädigende Faktor einer zunehmenden Versuchsdauer zutage (Abbildung 3), je länger die Versuchsdauer ist, umso mehr kommt der schädigende Faktor einer Konzentrationserhöhung zur Ausprägung (Abbildung 2).

Die Frage, warum das extraembryonal gelegene Dottergefäßsystem früher morphologische Veränderungen zeigt als das intraembryonale Gefäßsystem, liegt wohl darin begründet, daß die schädigenden Cadmiumionen in das erstere früher gelangen.

Bereits am dritten Bebrütungstag waren in der Unbehandelten- und in der Kontrollgruppe mit jeweils nur 2 von 30 Eiern, die Alterationen des extraembryonalen Dottergefäßsystems aufwiesen, signifikant weniger Eier betroffen als in der 0,1 ppm-Gruppe mit 6, in der 1,0 ppm-Gruppe mit 8 und in der 10,0 ppm-Gruppe mit 10 veränderten Gefäßanlagen pro 30 Eier. Es leuchtet ein, daß die zu diesem Zeitpunkt beobachteten Veränderungen des Dottergefäßsystems eine sehr plausible Erklärung für den Tod der betroffenen Keimlinge zu einem späteren Zeitpunkt darstellen.

V. Zusammenfassung

Um die Ursachen des Absterbens von Hühnerkeimlingen durch Cadmiumchlorid zu klären, wurde das extraembryonale Gefäßsystem des Hühnerembryos zwischen dem dritten und achten Bebrütungstag bei 750 Eiern nach Öffnung der Schale mit dem Aufsichtmikroskop untersucht. $CdCl_2$ -Lösungen der Konzentrationen 0.1 ppm, 1 ppm und 10 ppm/Dottergewicht wurden in die Mitte des Dottersackes 24 Stunden vor Bebrütung injiziert.

Es gab zu jedem der 5 Untersuchungstage eine Kontrollgruppe, deren Eier Aqua bidest verabfolgt bekamen, sowie eine Unbehandeltengruppe, deren Eier vor der Bebrütung keiner Manipulation unterzogen wurden.

Die Absterberate sowie die Rate an grob morphologischen Veränderungen im extraembryonalen Gefäßsystem stiegen signifikant mit zunehmender $CdCl_2$-Konzentration und zunehmender Bebrütungsdauer an. Zwischen Unbehandelten- und Kontrollgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Veränderungen am extraembryonalen Gefäßsystem konnten in vier verschiedene Alterationstypen unterteilt werden:

Typ I Rarifizierung der Gefäße
Typ II Wabenförmige Gefäßnetze innerhalb des Sinus terminalis
Typ III Blutungen
Typ IV Wabenförmige Gefäßnetze außerhalb des Sinus terminalis

Alterationstyp I und III konnten als cadmiumspezifisch eruiert werden; sie kamen in der Unbehandelten- und der Kontrollgruppe nicht vor.

Alterationstyp II und IV, die in den mit Cadmium behandelten Gruppen signifikant häufiger vorkamen, müssen als Schädigungen angesehen werden, die nicht allein durch Cadmium ausgelöst werden.

Es konnte eindeutig festgestellt werden, daß das frühzeitige Absterben der Embryonen ab einer Konzentration von 0.1 ppm $CdCl_2$ auf den Zusammenbruch des geschädigten extraembryonalen Dotterkreislaufes zurückzuführen ist.

VI. Literaturverzeichnis

Allanson, M., Deanesly, R.:
Observerations on cadmium damage and repair in rat testes and the effects on pituitary gonadotrophs.
J. Endocr. 24:453-462, 1962.

Alsberg, C.L., Schwarze, E.W.:
Pharmacological action of cadmium.
J. Pharmacol.Proc. 13:504-513, 1919.

Axelson, B., Piscator, M.:
Renal damage after prolonged exposure to cadmium; an experimental study.
Arch.Environ. Hlth. 12:360-373, 1966.

Balinsky, B.J.:
An introduction to embryology.
4. Edition, W.B. Saunders com., Philadelphia, London, Toronto, 1976.

Berlin, M., Friberg, L.:
Bone marrow activity and erythrocyte destruction in chronic cadmium poisoning.
Arch. Environ. Hlth. 1:478-486, 1966.

Birge, W.J., Just, J.J.:
Differential cadmium induced embryotoxicity.
United States Depart. Interior, Resort Report 129-137, 1974.

Birge, W.J., Roberts, O.W.:
Toxicity of metals to chick embryos.
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16 (3):319-324, 1976.

Büchmann, G.:
Geflügelte Worte.
Reclam, Stuttgart, 2.Auflage, 1966.

Carroll, R.E.:
The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates.
J. Amer. Med. Assoc. 198: 267-270, 1966.

Clarkson, T.W., Kench, J.E.:
Urinary excretion of amino acids by men absorbing heavy metals.
Biochem. J. 62: 361-372, 1956.

Cook, W.F., Lee, M.R.:
The preparation of rabbit renin-substrate for the assay
of minute amounts of renin.
Biochem. J. 96:413-417, 1965.

Ferm, V.H.:
The synteratogenic effect of lead and cadmium.
Experientia 25: 56-57, 1969.

Freeman, B.M., Vince, M.A.:
Development of the avian embryo. A Behavioural and physiological study.
1st ed. London, Chapman and Hall, 1974.

Friberg, L.:
Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and
nickel dust; preliminary report.
J. Industr. Hyg. Toxicol. 30: 32-36, 1948.

Friberg, L.:
Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with
special references to chronic cadmium poisoning.
Acta Med.Scandinav. (Supp.240) 138:1-124, 1950.

Friberg, L.:
Deposition and distribution of cadmium in man in chronic poisoning.
Arch. Ind. Hlth. 16: 27-29, 1957.

Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.:
Cadmium in the environment.
CRC Press, Cleveland, Ohio 1971.

Gmelin,L.:
Handbuch der anorganischen Chemie.
Bd. 33, 8. Aufl., CdErg: 14, Weinheim 1959.

Gunn, S.A., Gould, T.C., Anderson, W.A.D.
Specific respons of mesenchymal tissue to cancerogenesis by cadmium.
Arch. Path. 83: 493-499, 1967.

Hadley, W.M., Miya, T.S.:
Cadmium potentiated hexobarbital sleep time in male and female rats and mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 22: 311 Abstr., 1972.

Hoschek, R.:
Die Umweltbelastung durch das Schwermetall Cadmium.
Vortrag, gehalten im Haus der Technik, Essen am 14.3.1974.
Moderne Unfallverhütung, Heft 18: 134-144, 1973/74.

Kar, A.B., Das, R.P., Karkun, J.N.:
Ovarian changes in prepuberal rat after treatment with cadmium chloride.
Acta Biol. Med. Germ. 3: 372-374, 1968.

Kawai, K.:
Pathological findings in experimental cadmium intoxications.
Jap. Assoc. Publ. Hlth. Tokyo, Proceedings of cadmium symposia pp 52-53, 1963.

Kench, J.E., Gubb, P.J.D.:
The activity of certain enzymes in cadmium poisoned chicks.
Biochem. J., 120: 278-283, 1970.

Kohno, M., Lugihara, H., Kanai, A., Someya, Y., Tomotaki, M., Tsuruta, M., Atobe, H., Takahashi, T., Hagino,N.:
Surveys on so-called itai-itai disease.
Jusen Igakukai Zasshi 57: 2071-3002, 1960.

Liu, W.:
Beiträge zur Cadmiumwirkung auf den Hühnerembryo. Histologische, histochemische und autoradiographische Untersuchungen.
Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 1980.

Marme, W.:
Über die giftige Wirkung und den Nachweis einiger Cadmiumvergiftungen.
Ztschr. Rationelle Med. 29: 125-128, 1867.

Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf:
Umweltprobleme durch Schwermetalle im Raum Stollberg.
Jarschel Druck, 1975.

Morgan, J.M.:
Cadmium and zinc abnormalities in bronchogenic carcinoma.
Cancer 25; 6: 1394-1398, 1970.

Mulvihill, J.E., Gamm, S.H., Ferm, V.H.:
Facial malformation in normal and cadmium-treated golden hamsters.
J. Embryol. Expl. Morph., 24: 393-401, 1970.

Nomiyama, K.:
Renal dysfunction and proteinuria in cadmium poisoning.
Igakuno Ayumi, 83: 121-125, 1972.

Oelschläger, W., Bestenlehner, L.:
Bestimmung von Cadmium in biologischen und anderen Materialien mit Hilfe der AAS.
1. Mitt. Landwirtschaftl. Forschung, 1974.

Ohnesorge, F.K.:
Zur Toxizität von Cadmium.
Vortrag 28./29. März 1973 Berlin-Dahlem.
Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene Nr. 40, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1973.

Parizek, J.:
Vascular changes at sites of estrogen biosynthesis produced by parenteral injection of cadmium salts.
J. Reprod. Fertil. 7: 263-265, 1964.

Parizek, J., Zahor, Z.:
Effect of cadmium salts on testicular tissue.
Nature 177: 1036, 1956.

Parizek, J., Ostadalova, J., Benes, J., Pitha, J.:
The role of a subcutaneous injection of cadmium salts on the ovaries of adult rats in persistent oestrus.
J. Reprod. Fertil. 17: 559-560, 1968.

Pflugfelder, O.:
Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte und Entwicklungsphysiologie der Tiere.
2. Auflage Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.

Piscator, M.:
Auswirkungen von Cadmium auf die Gesundheit der Bevölkerung.
Vortrag, gehalten zum Schwermetallkolloquium, Düsseldorf 22.2.1973.

Römp, H.: Chemielexikon, 4. Auflage, Franckh, Stuttgart, 1958.

Rugh, R.:
A guide to vertebrate development.
7th ed. Burgess Publishing Co., Minnesota, 1977.

Sigerist, H.E.:
Große Ärzte.
Verlag J.F. Lehmann, München, 1965.

Sporn, A., Dinn, J., Stoenesen, L.:
Rev. Roum. Biochim 7: 299-307, 1970.

Schroeder, H.A., Vinton, W.H.:
Hypertension induced in rats by small doses of cadmium.
Amer. J. Physio. 202: 515-518, 1962.

Schroeder, H.A., Mitchener, M.:
Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats.
Arch. Environ. Hlth. 23: 102-106, 1971.

Teworte, W.:
Blei-, Zink- und Cadmiumgewinnung, Einsatz und Emission.
Staub- Reinh. Luft 33: 422-431, 1973.

Umweltbundesamt:
Luftqualitätskriterien für Cadmium.
Umweltbundesamtbericht 4, 1977.

Vigliani, E.C.:
The biopathology of cadmium.
Yant Memorial Lecture.
Am. Industr. Hyg. Ass. J. 30: 329-340, 1969.

Volbjeva, R.S.:
On occupational lung disease in prolonged action of aerosol of cadmium oxide.
Arch. Pathologii 8: 25-29, 1975.

Webb, M.:
Binding of cadmium ions by rat liver and kidney.
Biochem. Pharmacol. 21: 2751-2763, 1972.

Tabelle 1

Toxizität von Metallen auf Hühnerembryonen; nach Birge und Roberts

Konzentration (ppm)	Überlebensrate sowie Mißbildungsrate (in Klammern) in % *						
	Se^{+4}	As^{+3}	Cd^{++}	Pb^{++}	CH_3Hg^+	Hg^{++}	Zn^{++}
0,001	64	65	66	74	78	78	83
0,010	43	54 (2)	55	73 (1)	71	73	75
0,050	38 (7)	47 (6)	48	74 (7)	65 (4)	64	69
0,100	30 (9)	43 (17)	41 (6)	63 (10)	54 (7)	61 (2)	64 (2)
0,500	24 (11)	18 (29)	25 (15)	57 (16)	45 (11)	56 (3)	58 (9)
1,0	0	0	8 (33)	52 (14)	28 (15)	51 (8)	49 (8)
5,0	0	0	0	23 (24)	23 (22)	37 (12)	35 (17)
10,0	0	0	0	0	10 (25)	8 (33)	9 (29)
50,0	0	0	0	0	0	0	0

* ausführliche Beschreibung siehe Text

Tabelle 2
Alterations- und Sterberate von Hühnerembryonen unter $CdCl_2$-Einfluß (pro Gruppe 30 Eier)

	Bebrütungstag	3.	4.	5.	6.	8.
Unbehandeltengruppen	lebendig, Dottergefäße intakt	28	25	28	26	24
	alteriert	1	3	2	2	2
	Embryo tot	1	2	0	2	4
Kontrollgruppen	lebendig, Dottergefäße intakt	28	25	24	27	25
	alteriert	2	4	1	0	1
	Embryo tot	0	1	5	3	4
0,1 ppm $CdCl_2$	lebendig, Dottergefäße intakt	24	19	18	17	19
	alteriert	5	7	9	6	7
	Embryo tot	1	4	3	7	4
1 ppm $CdCl_2$	lebendig, Dottergefäße intakt	22	20	14	5	6
	alteriert	8	7	10	15	12
	Embryo tot	0	3	6	10	12
10 ppm $CdCl_2$	lebendig, Dottergefäße intakt	16	9	5	1	0
	alteriert	12	12	18	1	3
	Embryo tot	2	9	7	28	27

Tabelle 3

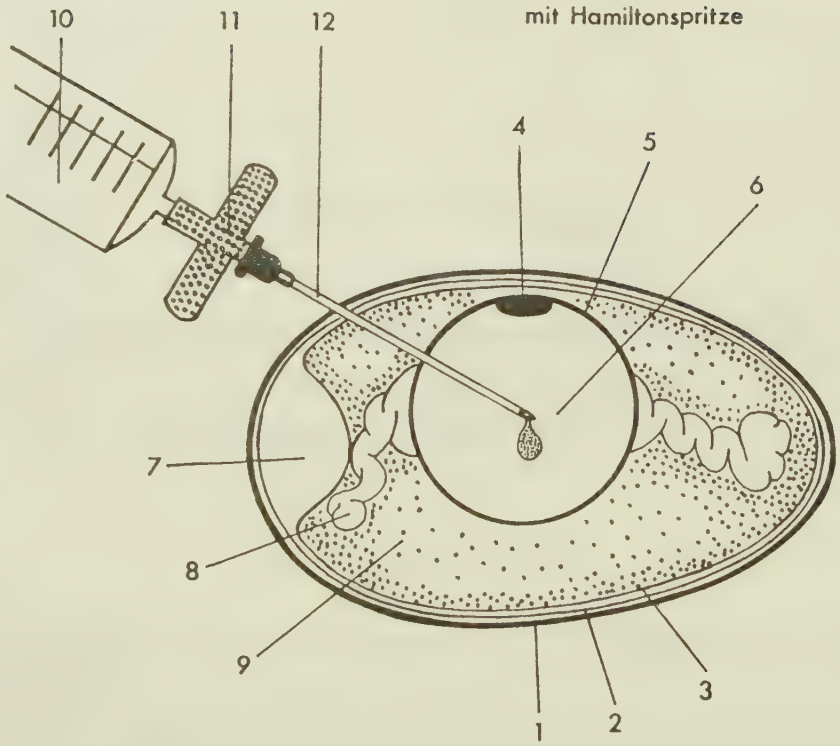
Verteilung der vier Alterationstypen auf die einzelnen Versuchsgruppen

	Unbehandelten-gruppen					Kontroll-gruppen					0,1 ppm $CdCl_2$					1 ppm $CdCl_2$					10 ppm $CdCl_2$				
Bebrütungstag	3.	4.	5.	6.	8.	3.	4.	5.	6.	8.	3.	4.	5.	6.	8.	3.	4.	5.	6.	8.	3.	4.	5.	6.	8.
Anzahl der alteriert. Eier	1	3	2	2	2	2	4	1	0	1	5	7	9	6	7	8	7	10	15	12	12	12	18	1	3
Alterat.-typ I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	2	0	3	2	3	7	10	4	5	7	0	2
Alterat.-typ II	0	2	0	1	0	0	2	1	0	0	2	2	2	1	1	2	1	2	4	3	3	2	8	0	1
Alterat.-typ III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	4	5	2	4	6	6	8	3	4	3	1	1
Alterat.-typ IV	1	1	2	1	2	2	2	0	0	1	1	1	2	0	1	1	0	1	6	4	2	2	3	0	1

Abbildung 1

Längsschnitt durch ein Hühnerei

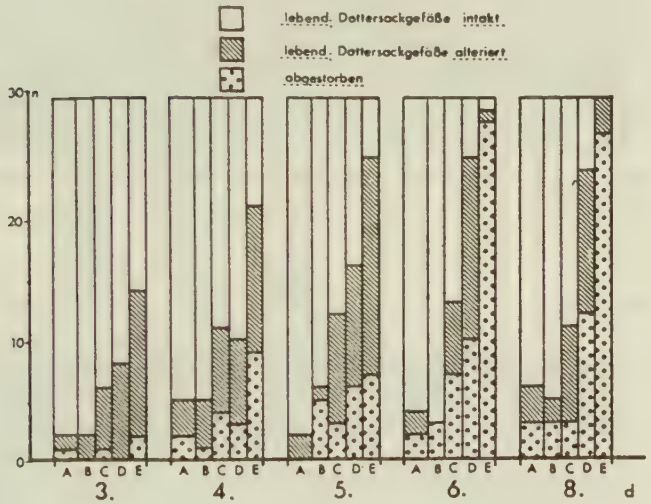
mit Hamiltonspritze



1 Schale
2 äußere Schalenmembran
3 innere Schalenmembran
4 Keimscheibe
5 Dottermembran
6 Dotter
7 Luftkammer
8 Hagelschnure
9 Eiweiß
10 Hamiltonspritze
11 Bakterienfilter
12 Kanule

Abbildung 2

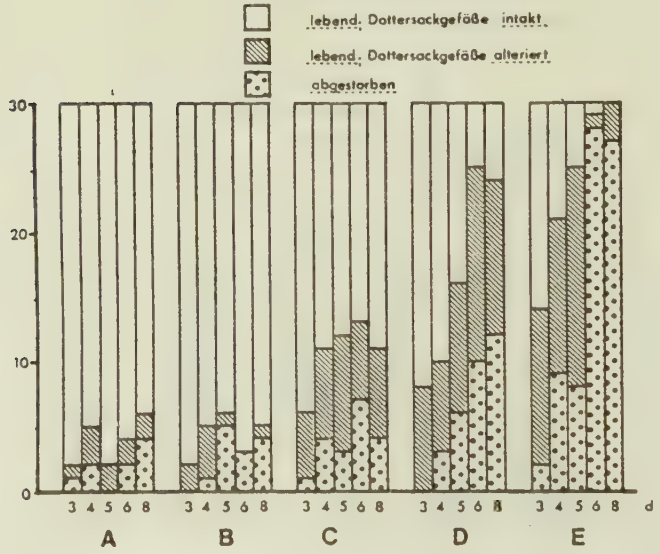
Sterberate und Alterationsrate in
Abhängigkeit von der Bebrütungsdauer



A Unbehandeltengruppe
B Kontrollgruppe
C Gruppe mit 0,1 ppm $CdCl_2$ behandelt
D Gruppe mit 1 ppm $CdCl_2$ behandelt
E Gruppe mit 10 ppm $CdCl_2$ behandelt

Abbildung 3

Sterberate und Alterationsrate in
Abhängigkeit von der $CdCl_2$-Konzentration



A Unbehandeltengruppe
B Kontrollgruppe
C Gruppe mit 0,1 ppm $CdCl_2$ behandelt
D Gruppe mit 1 ppm $CdCl_2$ behandelt
E Gruppe mit 10 ppm $CdCl_2$ behandelt

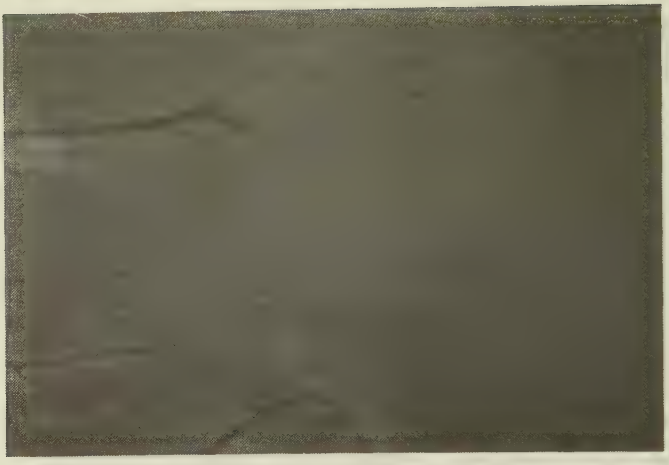
Abbildung 4

Ausschnitt aus einem intakten Gefäßnetz
5. Tag, Kontrolle, Vergr. 40 x

Abbildung 5

Ausschnitt aus einem intakten Gefäßnetz mit Sinus terminalis
4. Tag, Kontrolle, Vergr. 32 x

Abbildung 6



Alterationstyp I
8. Tag, 1 ppm $CdCl_2$, Vergr. 50 x

Abbildung 7

Alterationstyp I
5. Tag, 10 ppm $CdCl_2$, Vergr. 40 x

Abbildung 8

Alterationstyp II
5. Tag, 10 ppm $CdCl_2$, Vergr. 60 x

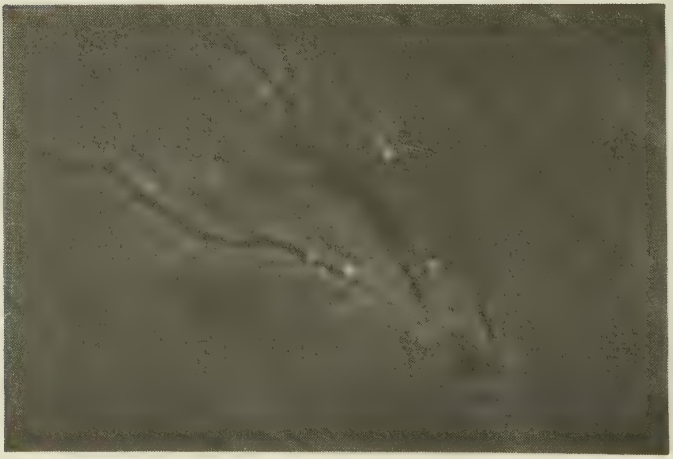
Abbildung 9

Alterationstyp II
4. Tag, 10 ppm $CdCl_2$, Vergr. 60 x

Abbildung 10

Alterationstyp III
8. Tag, 10 ppm $CdCl_2$, Vergr. 100 x

Abbildung 11

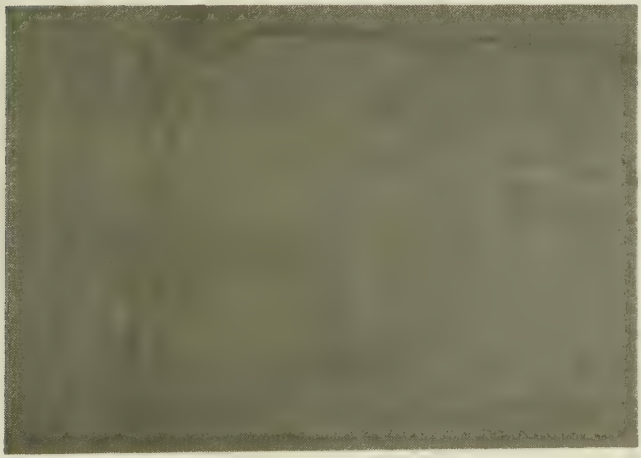


Alterationstyp III
6. Tag, 1 ppm $CdCl_2$, Vergr. 50 x

Abbildung 12

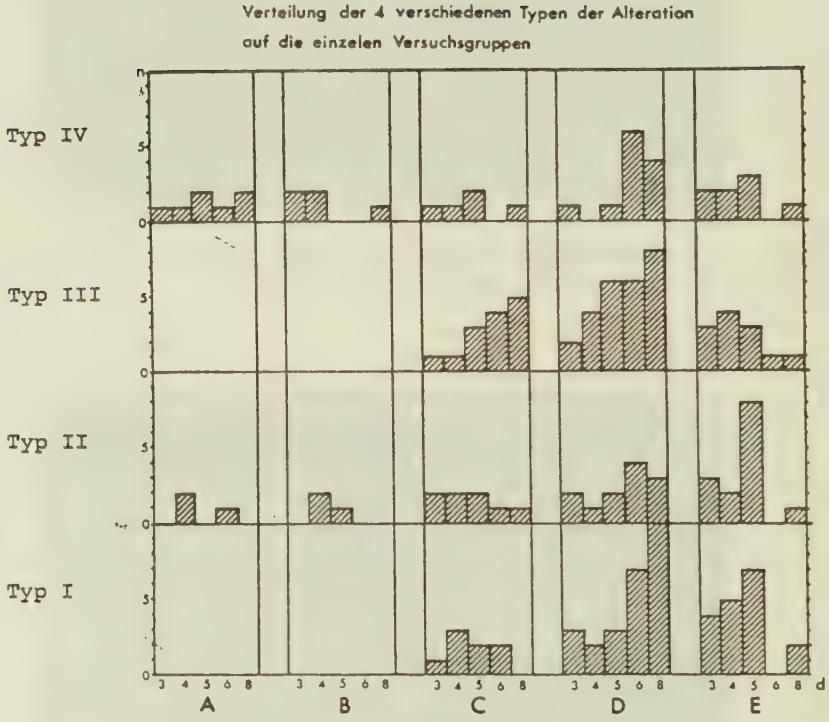
Alterationstyp IV
5. Tag, 10 ppm $CdCl_2$, Vergr. 80 x

Abbildung 13



Alterationstyp IV
4. Tag, 10 ppm $CdCl_2$, Vergr. 32 x

Abbildung 14



A Unbehandeltengruppe

B Kontrollgruppe

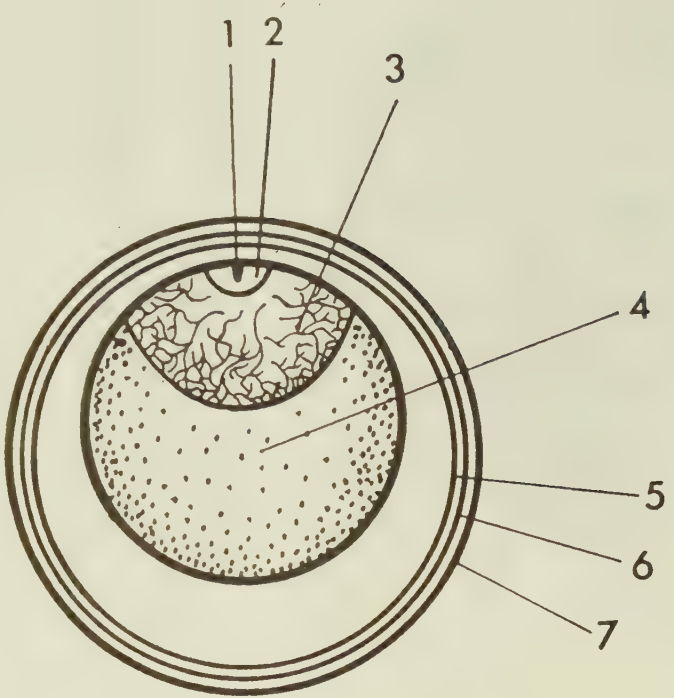
C Gruppe mit 0,1 ppm $CdCl_2$ behandelt

D Gruppe mit 1 ppm $CdCl_2$ behandelt

E Gruppe mit 10 ppm $CdCl_2$ behandelt

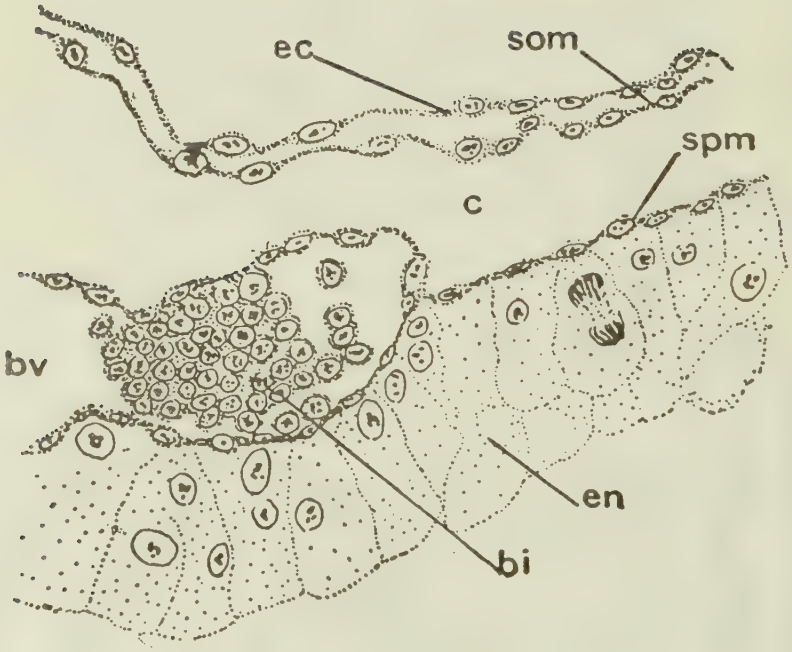
Abbildung 15

Querschnitt durch ein Hühnerei mit Dotterfeldern



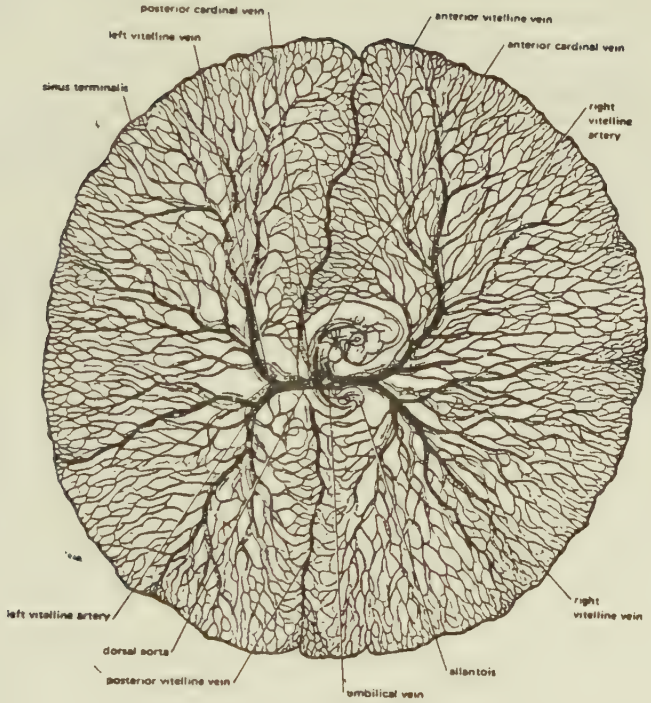
1 Primitivstreifen
2 Area pellucida
3 Area opaca / vasculosa
4 Area vitellina
5 innere Schalenmembran
6 äußere Schalenmembran
7 Schale

Abbildung 16



ec = extraembryonales Ektoderm
en = extraembryonales Endoderm
som = viszerales Blatt des extraembryonalen Mesoderms
spm = parietales Blatt des extraembryonalen Mesoderms
bv = Blutgefäß
bi = Blutinsel
c = Coelom

Abbildung 17



Dottergefäßkranz 96 Stunden nach Bebrütungsbeginn

Lebenslauf

Am 19. April 1957 wurde ich, Ludger Gerhard Baumann, in Rees geboren als sechstes Kind der Eheleute Josef Baumann, vormals Staufermann, und Anneliese Baumann, geborene Baumann.
Im Kreise der fünf Geschwister verbrachte ich meine Kindheit auf dem elterlichen Gutshof in Rees, Kreis Kleve, Nordrhein-Westfalen.
Von 1963 bis 1967 besuchte ich die katholische Volksschule Grietherbusch, Stadt Rees. Ab Dezember 1967 war ich Schüler des Staatlichen Altsprachlichen Gymnasiums in Emmerich, an dem ich am 4. Juni 1975 das Abitur ablegte.
Von Juli bis Oktober 1975 arbeitete ich als Praktikant im Maria-Johanna-Hospital in Rees.
Im Januar 1976 wurde ich als wehrpflichtiger Soldat zur Bundeswehr eingezogen. Bald darauf entschied ich mich für die Laufbahn des Sanitätsoffizieranwäters und absolvierte in den folgenden Monaten mit Erfolg einen Unteroffiziers- und Offizierslehrgang an der Sanitätsakademie in München.
Im Oktober 1976 wurde ich zum zivilen Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf von der Bundeswehr beurlaubt.
Am 20. Juli 1983 legte ich dort den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.
Zur Zeit arbeite ich im Bundeswehrkrankenhaus in München.